

小児期発症全身性強皮症、限局性強皮症の全国疫学調査2

研究分担者	濱口 儒人	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学	准教授
研究分担者	川口 鎮司	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ科	准教授
研究分担者	浅野 善英	東京大学医学部附属病院皮膚科	准教授
研究分担者	植田 郁子	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室	特任講師
研究協力者	宮前 多佳子	東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター・小児リウマチ科	准教授
研究協力者	金子 詩子	新潟大学小児科	病院講師
研究協力者	清水 正樹	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科	講師
研究代表者	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室	教授

研究要旨

本邦における小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症の疫学的データは乏しいことから、有病率や臨床像、治療内容、予後を明らかにすることを目的に全国疫学調査を計画した。令和2年度は患者数の把握を目的とした一次調査と臨床像の把握を目的とした二次調査の調査票を作成し、令和3年度は一次調査と二次調査を実施した。一次調査は3005施設に調査票を送付し1842施設から回答を得た。有患者施設数、患者数は全身性強皮症が114施設、198例、限局性強皮症が129施設、371例であった。有患者施設200施設に二次調査の調査票を送付したところ132施設から回答を得た。令和4年度は二次調査結果について検討する予定である。

A. 研究目的

全身性強皮症は皮膚および内臓諸臓器の線維化を特徴とする自己免疫疾患である。好発年齢は30～50代で男女比は1：9と女性に多い。全身性強皮症は小児期にも発症するが、小児期発症例は稀であるため、有病率や臨床像、予後は不明な点が多い。

限局性強皮症は、限局した皮膚および皮下脂肪織の線維化と萎縮を特徴とする。深部軟部組織や骨、関節にまで病変が及ぶことがあり、関節拘縮による機能障害や患側の骨の成長障害により健側との脚長差が生じるなど、小児特有の問題が存在する。また、機能障害以外にも、皮膚の萎縮や陥凹など整容的な問題がある。小児において限局性強皮症は全身性強皮症より頻度が高いと考えられているが、患者数や臨床的特徴を検討した全国規模の調査は乏しい。

本研究では小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症について、本邦における有病率や臨床像、治療、予後を明らかにすることを目的とする。さらに、結果をもと

に小児期発症の全身性強皮症と限局性強皮症に対する適切な治療選択や管理方針の確立と予後の改善を目指す。

B. 研究方法

1) 研究のデザイン

本研究は後ろ向き観察研究であり、疫学的頻度調査と既存の情報を用いた臨床医へのアンケート調査により行った。本研究は厚生労働省の難治性疾患政策研究事業「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究」の分担研究として行われ、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班と連携して行う全国疫学調査である。

2) 対象

- ① 2016年1月1日～2020年12月31日に受診歴のある、18歳未満で発症した全ての年齢の全身性強皮症、

限局性強皮症の通院・入院患者（初診、再診は問わない）を対象とした。

- ② 研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者を除外した。

3) 方法

- ① 本研究は「全国疫学調査マニュアル」に従い施行した。アンケートは一次調査（患者数の把握）と二次調査（臨床像の把握）の二部から構成された。
- ② 調査対象診療科は、小児科、皮膚科、内科（膠原病内科、リウマチ内科）とした。各診療科それぞれを、全国病院データをもとに病床数により層別化した。大学病院・こども病院・500床以上の病院層は100%の抽出率、400～499床の病院層は80%、300～399床の病院層は40%、200～299床の病院層は20%の抽出率とし、全体で20%の抽出率とした（無作為抽出）。疾患の特殊性より、199床以下の病院層は調査対象としなかった。この抽出作業は自治医科大学の研究室にて行い、3005施設を選定した。
- ③ 一次調査の対象患者は2016年1月1日から2020年12月31日に対象施設を受診した全患者（入院・外来、新規・再来のすべて）を対象とした。この調査では、患者の数のみ（男女別）を把握した。はがきで対象施設となる医療機関（協力機関）へ送付し回収した。患者数1以上の対象施設に順次、二次調査票を発送した。
- ④ 返送された調査票は京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 大阪研究室内のデータセンターに集積し、データはExcelファイルへパスワードを設定した上でデータ集積施設から研究事務局にE-mailにて送付した。

4) 研究・調査項目

一次調査と二次調査は互いに独立した調査とした。一次調査では患者の数だけを把握する目的で実施するため（患者個人を対象とした調査ではない）、倫理指針が適用される調査ではない。一方で、二次調査は診療録の情報をベースにしたアンケート調査であり、倫理指針が適用される。

5) 測定スケジュール

一次調査票は送付2か月後を目処に回収した。未回収施設には3か月後に一次調査再依頼状を送付し督促を行った。一次調査票が返送された施設から順に二次調査票を発送した。

6) 解析の概要

- ① 主要評価項目：一次調査による18歳未満発症全身性強皮症、限局性強皮症の全国頻度推定値
- ② 副次評価項目：二次調査の項目すべてを評価項目とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、オプトアウト（拒否できる権利を保障）で同意を得たこととした。本研究は「既存試料・情報を自機関利用又は他機関へ提供、他機関から取得する場合」に相当する。本研究で扱うデータは、一次調査・二次調査ともに匿名化された患者情報（既存情報）なので、インフォームド・コンセントの手続きを簡略化できると考えた。ただし、新医学系指針第5章第12インフォームド・コンセントを受ける手続き等で、(3) 他の研究機関に既存試料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象に通知あるいは公開した。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとした。

研究の目的を含む研究の実施についての情報を大阪大学医学部附属病院のホームページに掲載することで研究対象者に拒否をする機会を与えた。その情報公開文書は、大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で承認を得たものを使用した。

C. 研究結果

1) 全身性強皮症対する一次調査

表1に全身性強皮症に対する一次調査の結果を示す。3005施設に調査票を送付し、1842施設（61.3%）から回答を得た。1例以上の症例があったのは114施設で、回答のあった1842施設に対する割合は6.2%であった。114施設における総患者数は198例であり、診療科別の検討では、内科が24施設37例（1施設あたり1.5例）、小児科が32施設50例（1施設あたり1.6例）、皮膚科が37施設79例（1施設あたり2.1例）、リウマチ科が21施設32例であった（1施設あたり1.5例）。

2) 限局性強皮症対する一次調査

表2に限局性強皮症に対する一次調査の結果を示す。全身性強皮症と同様、3005施設に調査票を送付し1842施設（61.3%）から回答を得た。1例以上の症例があったのは129施設で、回答のあった1842施設に対する割

合は7%であった。129施設における総患者数は371例であり、全身性強皮症の1.9倍だった。診療科別の検討では、内科が10施設17例（1施設あたり1.7例）、小児科が26施設54例（1施設あたり2.1例）、皮膚科が85施設289例（1施設あたり3.4例）、リウマチ科が8施設11例であった（1施設あたり1.4例）。

3) 二次調査

2021年12月末における二次調査の結果を表3に示す。200施設に調査票を送付し、132施設（66%）から回答を得た。診療科別では、内科が18施設、小児科が33施設、皮膚科が64施設、リウマチ科が17施設であった。なお、二次調査結果については現在解析中である。

D. 考察

小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症を対象とした大規模な疫学調査は本邦で実施されておらず、有病率や臨床像、治療、予後について不明な点が多い。小児期発症の全身性強皮症は稀であり、症例報告あるいは少数例を対象とした検討では、全体として予後は良好であるものの、心臓合併症のため予後が不良である一群が存在することが報告されている。一方、限局性強皮症は長期間の診療を要する症例があるものの、小児慢性特定疾患の対象外であるため疫学的データが乏しく、治療法も確立されていない。そのため、小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症の現状と問題点を把握することは必須である。

3005施設に一次調査票を送付したところ、60%以上の1842施設から回答を得た。これらの施設は200床以上の中規模～大規模医療機関であるにもかかわらず、小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症を経験したのはそれぞれ114施設、129施設といずれも10%に満たず、患者は限られた医療機関で診療をうけていることが明らかになった。診療科別の検討では、全身性強皮症は皮膚科で診療を受けている患者がやや多いものの診療科による特段の偏りはみられなかったが、限局性強皮症では78%の患者が皮膚科で診療を受けており、診療科による偏りがあった。1施設当たりの患者数は全身性強皮症、限局性強皮症とも診療科を問わず1～3例程度であり、1施設当たりの患者数は少数であることが明らかになった。小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症は限られた医療機関で診療されており、それらの限定された医療機関でも1施設当たりの症例数は稀少である。したがって、多くの医療機関では症例を蓄積して疾患の全体像を把握することが難しいと考えられた。

一次調査で有症例と回答した施設を対象に二次調査を実施したところ132施設から回答を得た。二次調査では臨床的特徴、検査所見、治療内容、予後を含めた経過について詳細な項目を調査しており、本邦における小児期発症の全身性強皮症および限局性強皮症の現状が明らかになることが期待される。

E. 結論

小児期発症の全身性強皮症、限局性強皮症の全国疫学調査を計画し、一次調査と二次調査を実施した。次年度は二次調査結果について検討する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 全身性強皮症に対する一次調査結果

	A:送付 施設数 (施設)	B:返却 施設数 (施設)	C:宛所なし (施設)	D:返却割 合 B/(A-C)	E:有患者 施設数 (施設)	F:無患者 施設数 (施設)	患者数 (人)	無回答 (施設)
内科	1147	578	3	0.51	24	551	37	3
小児科	733	553	9	0.76	32	518	50	3
皮膚科	814	508	7	0.63	37	470	79	1
リウマチ科	311	203	0	0.65	21	181	32	1
合計	3005	1842	19	0.62	114	1720	198	8

表 2. 限局性強皮症に対する一次調査結果

	A:送付 施設数 (施設)	B:返却 施設数 (施設)	C:宛所なし (施設)	D:返却割 合 B/(A-C)	E:有患者 施設数 (施設)	F:無患者 施設数 (施設)	患者数 (人)	無回答 (施設)
内科	1147	578	3	0.51	10	565	17	3
小児科	733	553	9	0.76	26	524	54	3
皮膚科	814	508	7	0.63	85	422	289	1
リウマチ科	311	203	0	0.65	8	194	11	1
合計	3005	1842	19	0.62	129	1705	371	8

表 3. 二次調査結果

	送付施設数 (施設)	返却施設数 (施設)	返却割合
内科	33	18	0.55
小児科	48	33	0.69
皮膚科	93	64	0.69
リウマチ科	26	17	0.65
合計	200	132	0.66